











UE6 - Pharmacie Galénique : Voies d'administration et Formes Pharmaceutiques

---

Chapitre 5 :

Formes galéniques administrées par voies entérales

Professeur Denis WOUESSI DJEWE

Année universitaire 2010/2011

I. VOIES ENTERALES

- Voie entérale :'Enter' tiré du grec *enteron* qui veut dire intestin

- Principales voies d'administration entérales

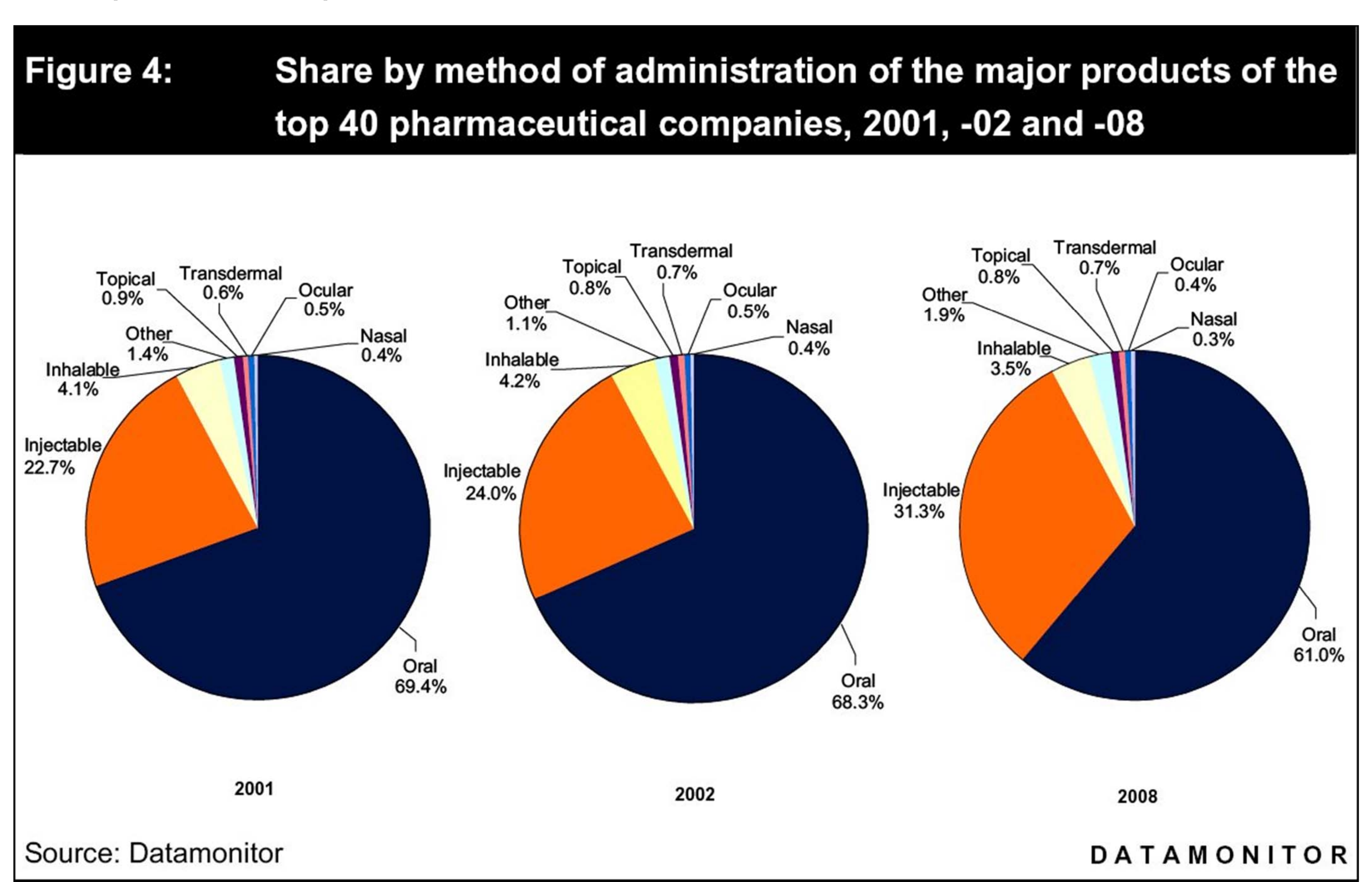
  - Voie perlinguale
  - Voie orale ou voie digestive
  - Voie rectale

- Avantages des voies entérales

  - Voies d'administration naturelles
  - Administration sans besoin d'assistance…!
  - Possibilité administrer des quantités importantes de P.A.
  - Traitement possibles en ambulatoire
  - Pas de risques infectieux liés à l'administration

VOIES ENTERALES

Ces ‘camemberts’ montrent que les voies entérales et particulièrement la voie orale représentent plus de 60 % des médicaments….



I.1 Voie perlinguale

Médicament introduit et conservé dans la cavité buccale, sans être avalé.
Mastiquer ou laisser fondre ou se dissoudre au contact de la salive.
P.A. libéré de la forme galénique est absorbé à travers la muqueuse buccale.

■ Rappel sur l'anatomie-physiologie de la bouche : incidences sur l 'absorption des P.A.

- Epaisse muqueuse au niveau de la face supérieure de la langue:
⇨ absorption faible, voir nulle

- Muqueuse mince et transparente au niveau de la face inférieure de la langue, présence de capillaires sous-jacentes :
⇨ ***zone d 'absorption de certains P. A.***

- Volume salivaire journalier : 0.5 litre - pH de la salive : 6,7 à 7 : présence d 'une enzyme, la ptyaline *(α-amylase)*

- Retour veineux: veines faciales et veines de la langue→ veine jugulaire → **veine cave du cœur (sans passer par le foie)**, puis distribution dans l 'organisme…

■ Caractéristiques de l 'administration par voie perlinguale

• Pas de passage du P.A. par le foie et donc pas de déperdition du P.A. aux effets de premier passage hépatique »

• Pas d 'influence de variation de pH sur la stabilité des P.A.

• Pas d 'effet, ou très peu, de la flore bactérienne et des enzymes

• ***Absorption très rapide du P.A***. :
⇨ voie perlinguale = VA utilisée pour les traitements d 'urgence.
Ex. traitement de l 'angor de poitrine à l 'aide de dérivés nitrés :
trinitrine ou dinitrate d'isosorbide, absorbé en 2 à 3 minutes…

■ Formes galéniques pour voie perlinguale

• **Tablettes** : comprimés à sucer ou à croquer, composé en majorité par des excipients, tels que le saccharose et autres polyols : sorbitol, mannitol…

• **Tablettes** à mastiquer : constitués de sucre et de gomme…

• **Glosettes** : comprimés très durs, ne pas croquer, laisser fondre sous la langue…

• **Gouttes** médicamenteuses

I.2 Voie digestive : voie orale

Médicament ingéré, dirigé dans le tractus gastro-intestinal où son séjour est plus ou moins long en fonction de facteurs physiologiques et de l 'état de diète du patient

■ Anatomie-physiologie du tractus digestif: conséquences sur l 'absorption des P.A. *(cf. cours F. Stanke)*

Estomac

• Poche musculaire, avec une épaisse muqueuse glandulaire → sécrétions acides, **HCl,** et enzymatique **la pepsine**

• *Faible surface: 1m²* : *faible débit sanguin*: environ 1 litre/min
⇨ ***absorption P.A. ± importante…***

Côlon ou gros intestin

• Organe de déshydratation, faible surface : 0.5 à 1 m².
Intervient peu dans l 'absorption.

Intestin grêle : trois parties : duodénum, jéjunum, iléon.

Cellules **entérocytes** : → Fonctions absorbantes
Cellules **calciformes** :→ fonctions sécrétoires de mucus…

La digestion déclenche les sécrétions suivantes :

Sécrétion pancréatique : alcaline, pH 8 à 9 : contient : amylase, lipase,
⇨ Enzymes protéolytiques(trypsine et chymotrypsine)

Sécrétion biliaire : liquide visqueux alcalin (pH 6) contenant la mucine et les sels biliaires

Sécrétions intestinales (au niveau du duodénum) : suc visqueux riche en mucus et très alcalin (pH 8)

⇨ pH intestinal alcalin (pH 8) est partiellement neutralisé par l 'acidité du contenu de l'estomac : duodénum : pH 5-6, jéjunum : pH 6-7, iléon : pH 7-7.5, côlon : 7-8….

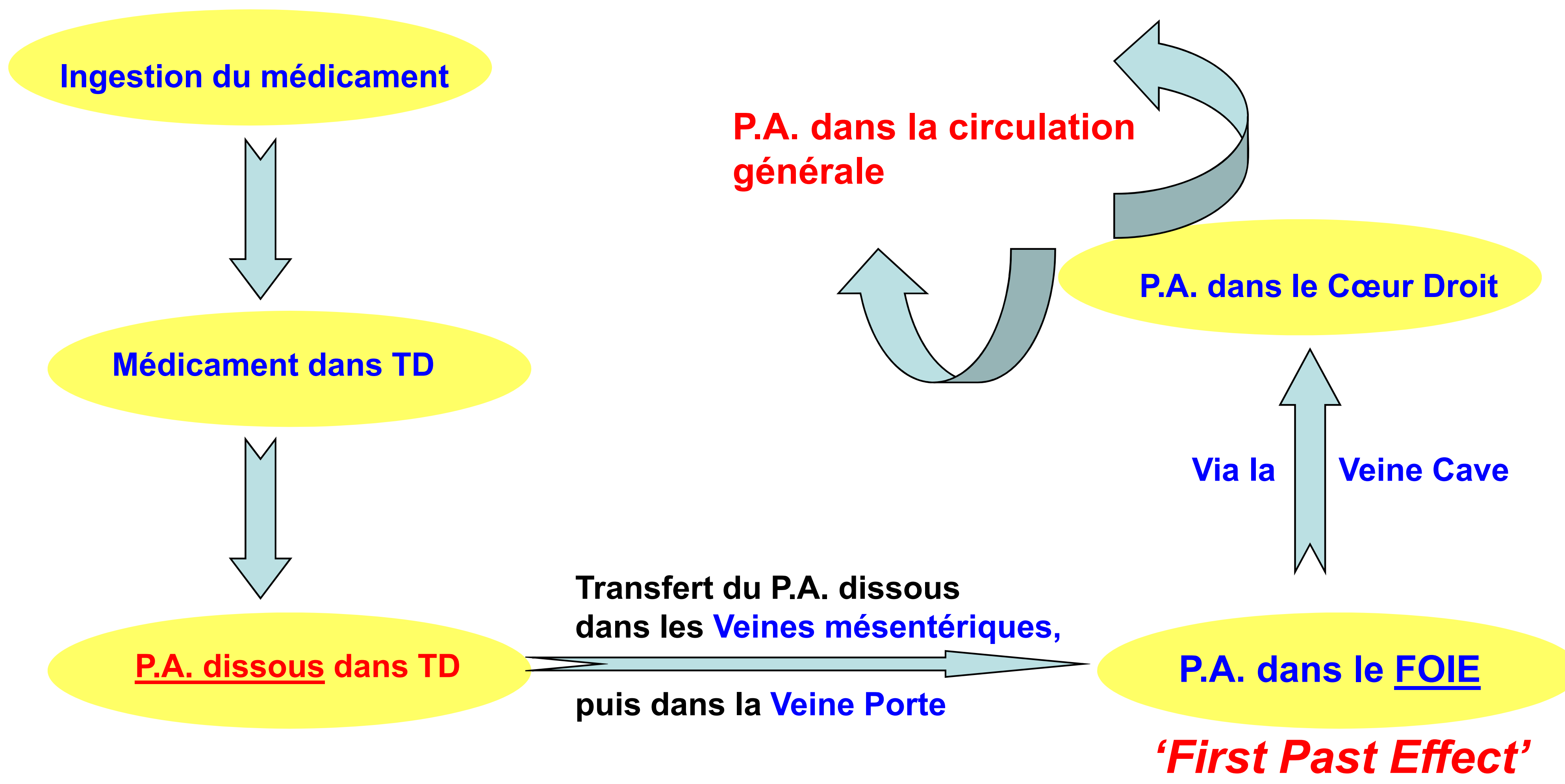
Surface intestin grêle importante grâce aux microvillosités : 200 à 400 m2, débit sanguin élevé : > 1 litre / min, présence des entérocytes :
⇨ Zone d 'absorption privilégiée des P.A.

■ ***Conséquences sur l 'absorption des principes actifs:***

• **Attention aux P.A. instables en milieu acide…**

• **Attention aux P.A. dégradables en présence des enzymes du tractus digestif…**

Circuit d 'absorption du P.A.



1.3. Formes galéniques destinées à la voie orale ou voie digestive

1.3.1 FORMES ORALES SOLIDES ou FORMES SECHES

- Formes sèches pulvérulentes
- Formes sèches compactées

1.3.2 FORMES LIQUIDES ORALES

1.3.1 FORMES ORALES SOLIDES ou FORMES SECHES

⬢ Formes sèches pulvérulentes

Deux présentations possibles
- Simple mélange de poudres (principe actif + excipients)
- Granulé : mélange élaboré de poudres

■ Simple mélange de poudres (principe actif + excipients)

Excipients: Diluant(s) – Lubrifiant(s) – Edulcorant(s) et Aromatisant(s)

Diluant : excipient de remplissage dont les principales caractéristiques souhaitées sont:
- **Inertie** - **Non hygroscopique** - **Bonne coulabilité** - **Hydrosolubilité** …

➢ *Exemples de diluants :*
- Excipients minéraux: phosphate di- et tricalcique
- Excipients organiques: lactose – amidons – cellulose microcristalline sorbitol, mannitol…

➢ Proportion du diluant dans les formulations : ***importante, de 50 à 95 %***

⬢ Formes sèches pulvérulentes

■ **Simple mélange de poudres (principe actif + excipients)** (suite)

Lubrifiant :

Inertie chimique et physique

→ ***Le rôle du lubrifiant est de faciliter ou améliorer l'écoulement du mélange de poudre***

➢ ***Exemples de lubrifiants:***

- **Lubrifiants hydrophobes**: Talc, stéarate de magnésium

- **Lubrifiants hydrosolubles**: Macrogol 6000

➢ **Proportion de lubrifiant dans la formulation généralement faible:**
- pour les lubrifiants hydrophobes : **1 à 3 %**
- pour les lubrifiants hydrosolubles : **5-10 %**

Edulcorant : excipient ***de confort d'administration :***
→ masquer la saveur désagréable du mélange de poudre…
Ex. d'édulcorants : Saccharose, Saccharinate de sodium, caramel…

Aromatisant : excipient ***de confort d'administration :***
→ masquer une odeur désagréable du mélange de poudre…
➢ *Ex. d'aromatisants : HE citron, arômes de fraises, banane, framboise…*

Proportions d'utilisation en général faibles : ***≤ 1 % (****sauf pour le saccharose)*

Fabrication

- ***Préparations magistrales à l'officine***:
→utilisation du mortier et d'un pilon…



- ***Fabrication industrielle*** : en trois étapes:
  - Tamisage ou calibrage des poudres
  - Mélanges des constituants dans des mélangeurs industriels
  - Répartition du mélange final dans le conditionnement primaire

Caractéristiques essentielles d'un mélange de poudres

- **Homogénéité:** garantit un bon dosage du P.A.
- **Bon écoulement:** garantit un remplissage régulier du conditionnement primaire.
- **Stabilités chimique et physique:** garantit une bonne conservation.

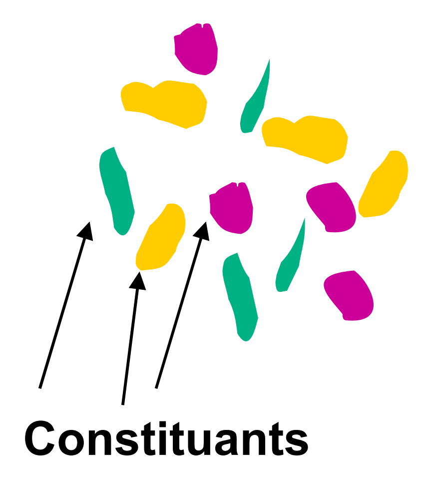
- Formes sèches pulvérulentes

■ Granulé

Pourquoi faire un granulé en lieu d'un simple mélange de poudres?

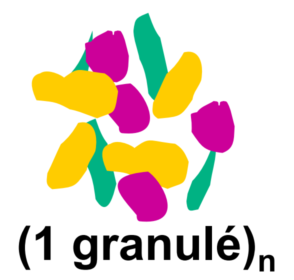
⇨ Lorsque un simple mélange des constituants conduirait à un mélange satisfaisant : hétérogénéité - mauvais écoulement – mauvaise stabilité

Schématisation de l'obtention d'un granulé :



Granulation = agglomération





Grains ± sphérique et lisse, plus dense, plus homogène, écoulement améliorée…

Composition d'un granulé obtenu par 'voie de granulation humide'

Principe actif + Excipients: Diluant - Agent liant ou d'adhésion - Liquide de mouillage - Lubrifiant - *Edulcorant et aromatisant*

Principales étapes de fabrication du granulé par granulation humide :

❶ Calibrer sur un tamis approprié : **P.A.** + **diluant** + **liant**

❷ Placer les constituants calibrés dans un *mélangeur-malaxeur*, mélanger

❸ Verser le **liquide de mouillage** sur le mélange et malaxer

❹ Récupérer la masse humidifiée, la faire passer sur une *grille* métallique adéquate
→ granulé humide

❺ Récupérer le granulé humide et le faire sécher (à l'*étuve* ou en *lit fluidisé*)
→ granulé sec

❻ Passer le granulé sec sur une grille métallique adéquate : → granulé sec calibré

❼ Placer le granulé sec calibré dans un mélangeur et additionner le **lubrifiant** + édulcorant et aromatisant et mélanger : ⇨ ***Granulé final lubrifié*** prêt à être conditionné.

Devenir des simples mélanges de poudres et des granulés

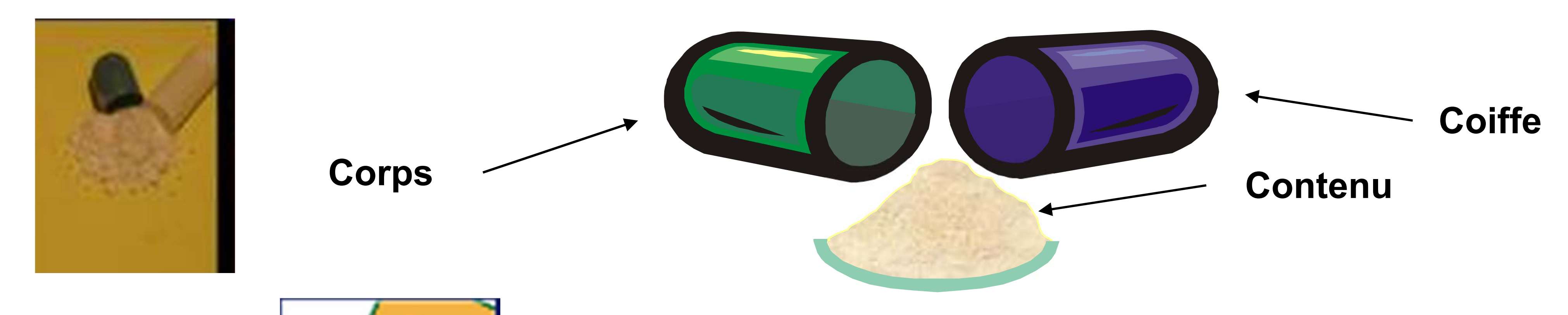
• **Produits intermédiaires** pour la fabrication d'autres formes galéniques *tels que les comprimés…*

• **Médicaments terminés ou Produits finis**: dans ce cas, il faut envisager de les présenter dans un **conditionnement primaire (emballage) adéquats:**

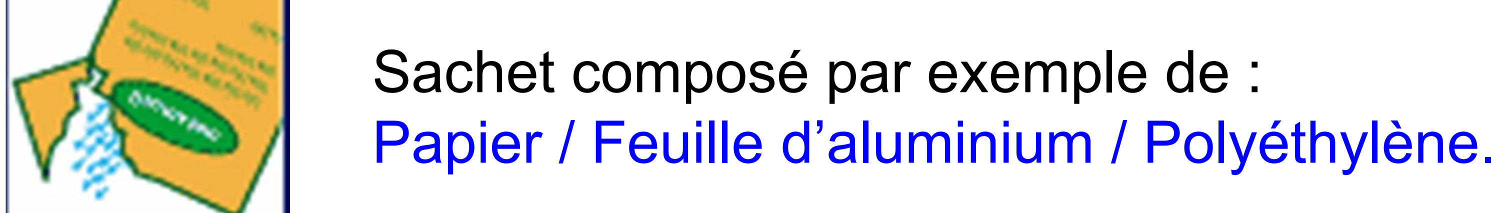
✓ Présentation **vrac non divisée à l'avance**

✓ Présentation **sous forme divisée à l'avance:**

- **Gélules ou capsules gélatineuses dures :** il existe plusieurs tailles…



- **Sachets**



Sachet composé par exemple de :
Papier / Feuille d'aluminium / Polyéthylène.

1.3.1 FORMES ORALES SOLIDES ou FORMES SECHES

- Formes sèches compactées : les comprimés

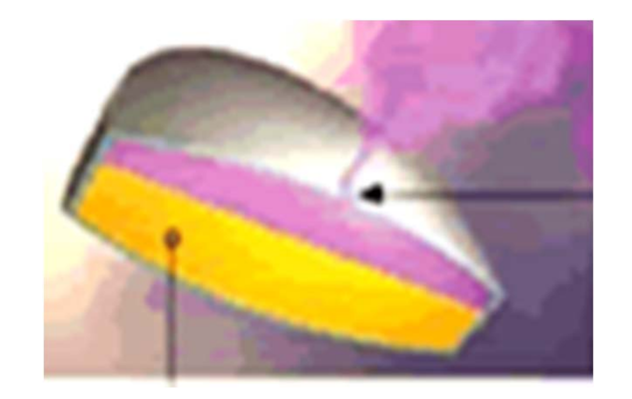
Définition des comprimés (Ph. Eu.)

Préparation solide contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs, obtenue en ***agglomérant par compression un volume constant de particules.***

Grande variabilité des comprimés dans:

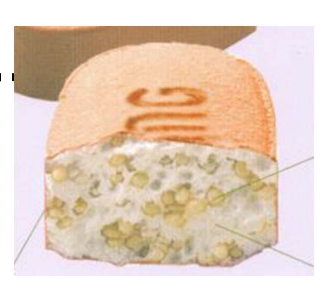
- **leurs compositions**





- **leur géométries**

- **leurs mode de fonctionnement…**
  - Comprimé effervescent
  - Comprimé gastro-résistant
  - Comprimé osmotique…





Avantages des comprimés

- Dosage précis en P. A.
- Administration de quantités importantes de P.A. sous un volume restreint…
- Excellente conservation (milieu sec…)
- Grande diversité de comprimés, avec des fonctionnalités variées
- Identification facilitée par des gravures, soit par la taille, soit par la couleur…
- Possibilité de morceler les doses grâce aux barres de *sécabilité*
- Fabrication aisée et coûts industriels raisonnables.

Inconvénients des comprimés

- Si P.A. agressifs: ⇨ irritations des muqueuses du tube digestif…
- Si la formulation inadéquate: risques de séquestration du P.A.⇨ inefficacité du traitement
- Certaines formulations peuvent requérir une expertise particulière (comprimés osmotiques…)

Composition qualitative des comprimés

Agglomération par compression d'un volume constant de ***particules…*** constituées d'1 ou plusieurs P.A. additionnés **d'excipients**:

Diluants – liants – désagrégeant – lubrifiants ou additionnés *des composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif*

Rôles et quantification des excipients d'un comprimés

- **Diluants**

Rôle de remplissage, ballaste permettant d'atteindre une taille convenable du comprimé.
La proportion de diluant peut atteindre **70 à 90 %** de la masse
N.B.: *Certains diluants permettent de modifier la libération du P. A.*

- **Liant, agent d'adhésion, agent d'agglomération**

Permet la cohésion des particules de poudres entre elles. Les liaisons formées au cours de la granulation sont ensuite renforcées au cours de la compression.
La proportion de liant varie entre **5 et 10 %** de la masse du comprimé

Rôles et quantification des excipients d'un comprimés (suite)

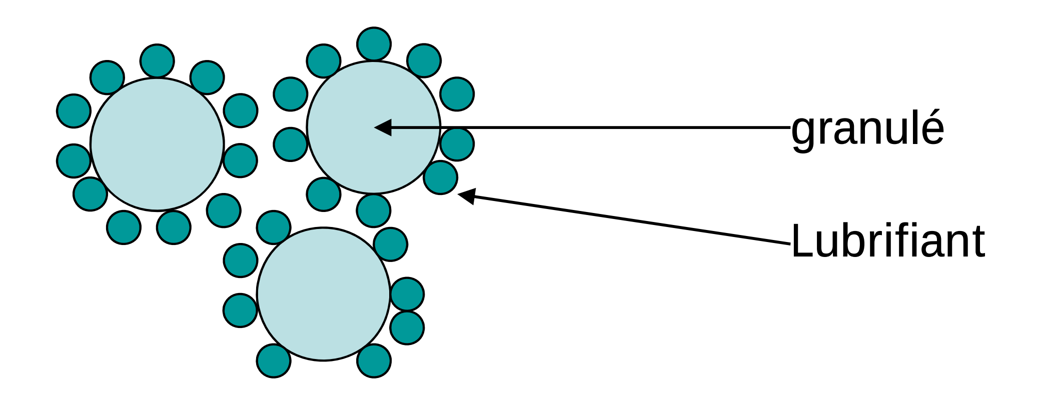
- **Lubrifiants**

Excipients mécaniques dont le rôle est essentiellement d'améliorer l'écoulement des particules et de faciliter la compression :

trois propriétés :	agent d'écoulement :	**0.5 à 1 %**
	agent antiadhérent:	**1 à 3 %**
	agent antifriction:	**0.5 à 1 %**

⇨ ***Proportion totale des lubrifiants : entre 0.5 et 5 %***

Schématisation du mécanisme de lubrification: les particules de lubrifiant se répartissent autour du granulé et fonctionnent comme des roulements à billes…



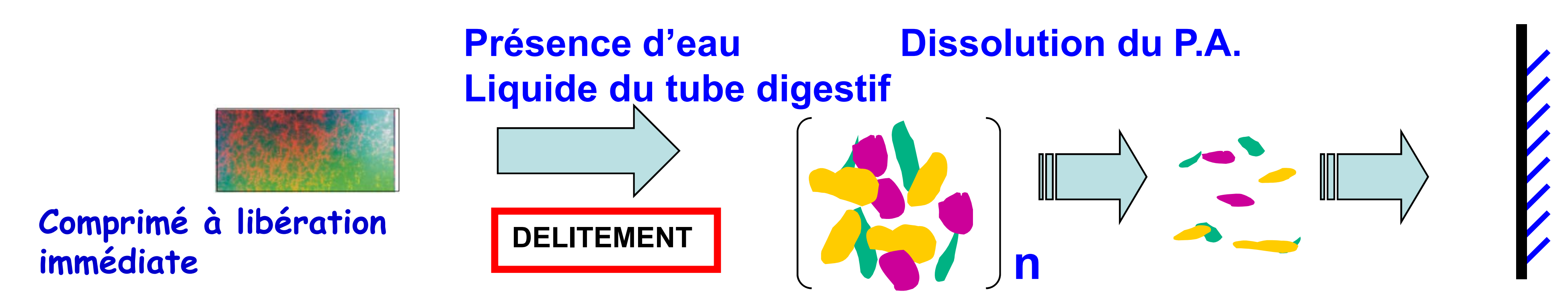
- **Délitant ou agent de désagrégation**

Rôle de **«détruire»** la structure compacte du comprimé en présence d'eau. Le mécanisme couramment évoqué est la dissolution et/ou le gonflement du délitant au contact de l'eau…ce gonflement altère la structure compacte du comprimé.

Proportion en délitant: **5 à 10 %.**

N.B.: le délitant a un rôle important dans un comprimé dit à libération immédiate :

Barr. Bio



n particules élémentaires qui vont augmenter la surface **S** de contact avec le liquide (fluide digestif) : la vitesse **V** de passage du P.A. de particule solide en solution va être améliorée… selon la loi: **V = K x S**

P.A. dissous ⇨ absorption possible ⇨ action du médicament.

- **Edulcorant, aromatisant…** sont additionnés en faible proportion ~ 1%

■ Les méthodes industrielles de fabrication des comprimés

Trois principales voies de fabrication:

- La voie ou méthode de la compression directe
- La voie ou méthode de la granulation sèche
- La voie ou méthode de la granulation humide

➢ Méthode de la compression directe (CD)

Principe général :

- Mélanger ensemble tous les excipients entrant dans la composition de la formule, puis comprimer le mélange de poudres.

- Méthode de fabrication la plus rapide, compatibles avec les **P.A. thermolabiles et sensibles à l'hydrolyse**

Conditions nécessaires pour appliquer convenablement cette méthode

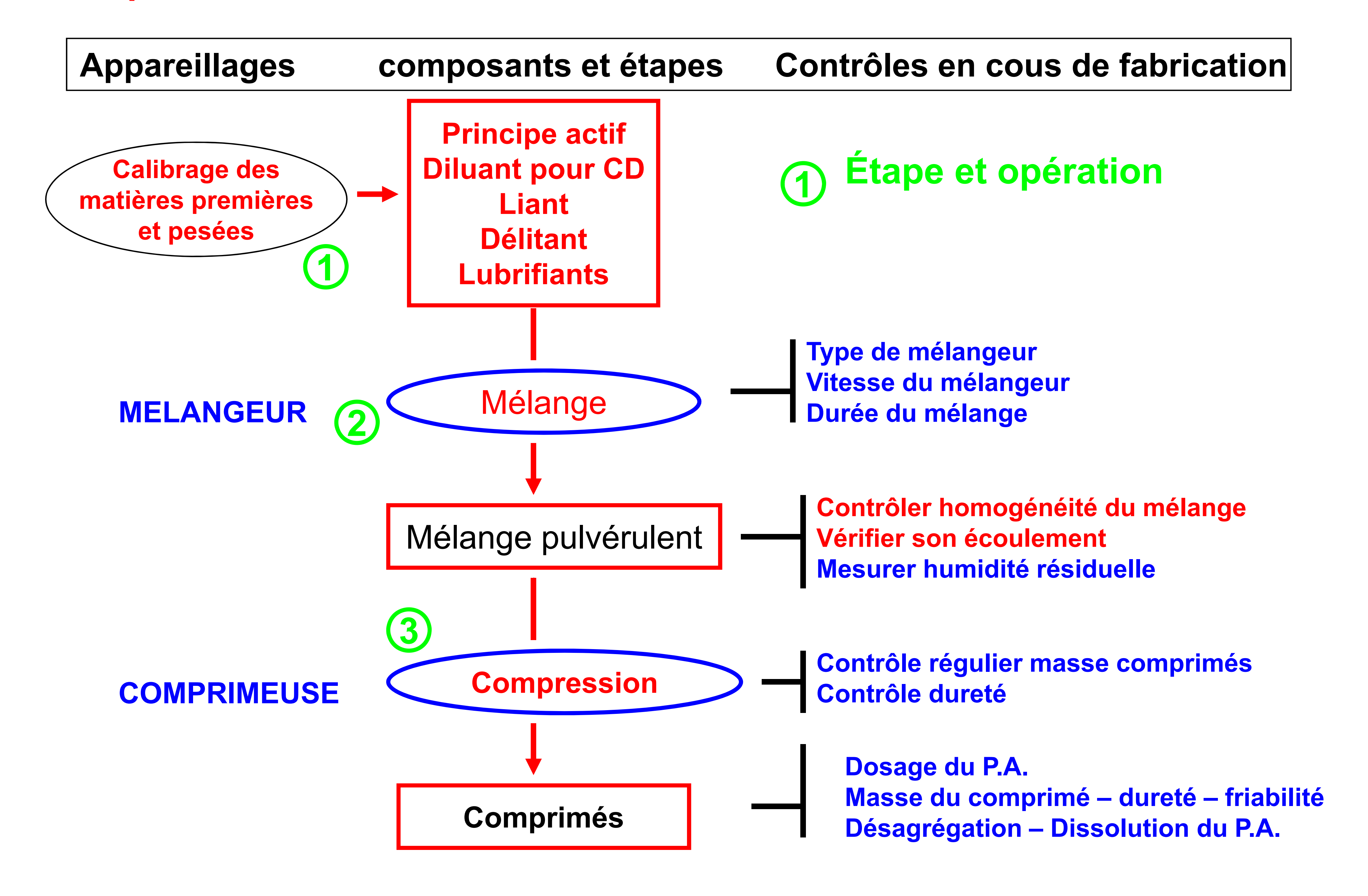
- Le P.A. n'est pas cohésif et présente une bonne tendance à s'écouler librement

- Le P.A. présente peut-être comprimé tout seul…

- Le P.A. n'est pas en très grande proportion dans le comprimé, surtout s'il ne se comprime pas bien tout seul

- Mettre en œuvre un diluant particulier appeler: ***diluant pour compression directe*** *et en grande proportion si possible dans la formule du comprimé…*

Schéma général séquentiel de la fabrication par la méthode de Compression Directe



➢ Méthode de la granulation sèche

Principe général: Le liant sec introduit dans le mélange de poudre : **P.A. + diluant + lubrifiant** pour aider à la création des liaisons entre les particules de poudre par une force mécanique de compression.

- Méthode adaptée à la fabrication des comprimés contenant **un P.A. thermolabile et hydrolysable…**

Le procédé comporte à deux phases de compressions successives.

- La **première compression**, ou **compactage**, donne des comprimés grossiers appelés **'briquettes'** ou des **plaques** appelées **bandes**

- Les briquettes ou les plaques sont ensuite broyées pour donner un granulé Ce granulé est traité puis comprimé sur une machine adéquate.

- Méthode de fabrication longue avec deux étapes de compression

- Le broyage des briquettes ou des plaques génère des poussières… Pertes ? contamination croisée ? poussières toxiques ?

- L'étape de broyage peut détruire une partie des liaisons formées au cours de la première compression

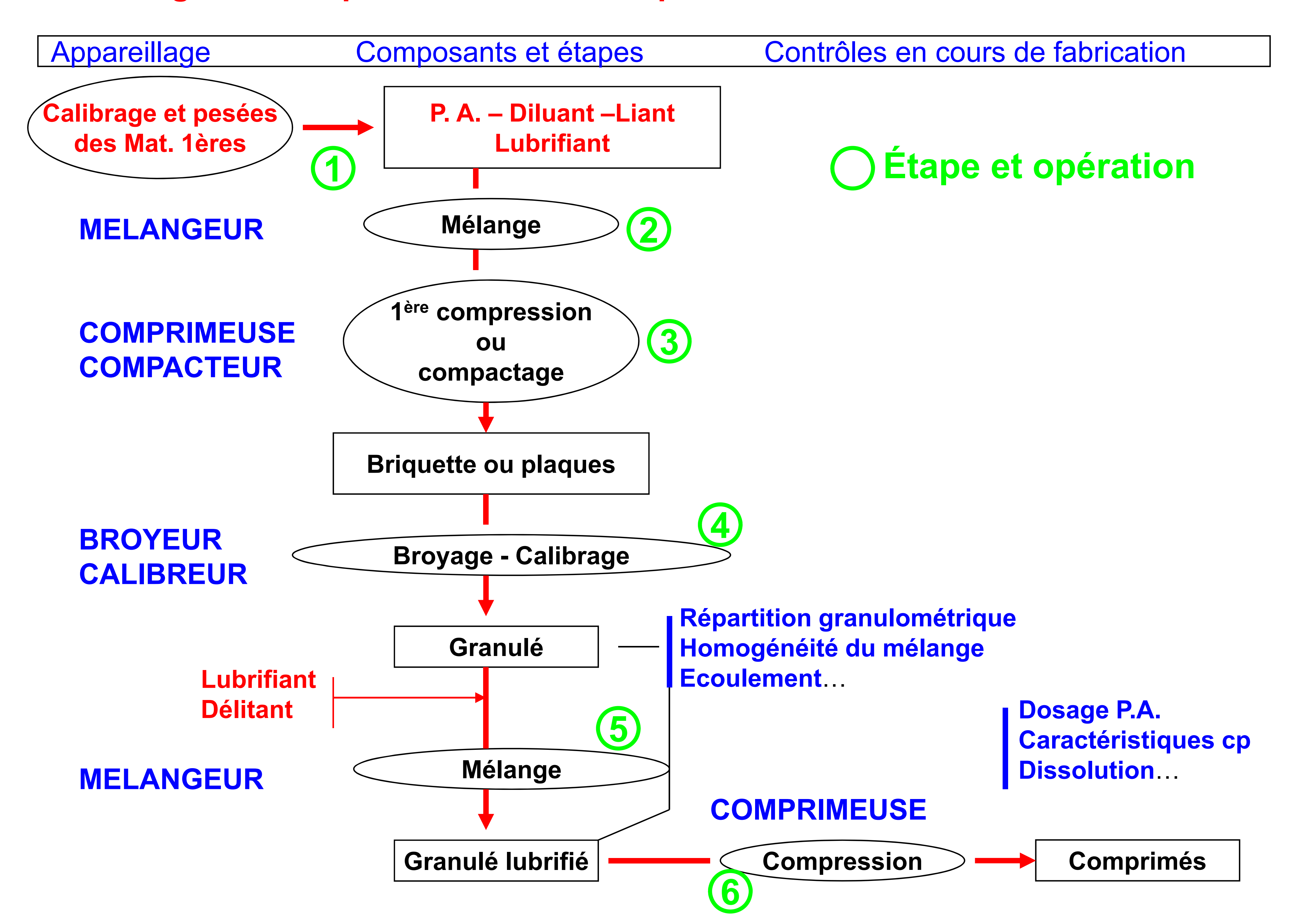


Schéma général séquentiel : fabrication par méthode de Granulation Sèche
Appareillage
Composants et étapes
Contrôles en cours de fabrication
Calibrage et pesées des Mat. 1ères
1
P. A. – Diluant –Liant Lubrifiant
Étape et opération
MELANGEUR
Mélange
2
COMPRIMEUSE
COMPACTEUR
1ère compression ou compactage
3
Briquette ou plaques
4
BROYEUR
CALIBREUR
Broyage - Calibrage
Granulé
Répartition granulométrique
Homogénéité du mélange
Ecoulement…
Lubrifiant
Délitant
5
Dosage P.A.
Caractéristiques cp
Dissolution…
MELANGEUR
Mélange
COMPRIMEUSE
Granulé lubrifié
Compression
Comprimés
6

➤ Méthode de la granulation humide

Principe: Préparer granulé par granulation humide (voir paragraphe précédent). Le granulé obtenu est additionné d'excipients avant compression.

- **Liquide de mouillage**: Eau purifiée – Ethanol – Isopropanol…

- **Liant**:(voir chapitre sur les excipients): Deux modes d'incorporation du liant:

- Préparer à l'avance la solution: Liant + liquide de mouillage…
- Additionner le liquide de mouillage sur le mélange liant + P.A. + Diluant

- **Etape de 'mouillage'** = **Etape critique** de la granulation humide :

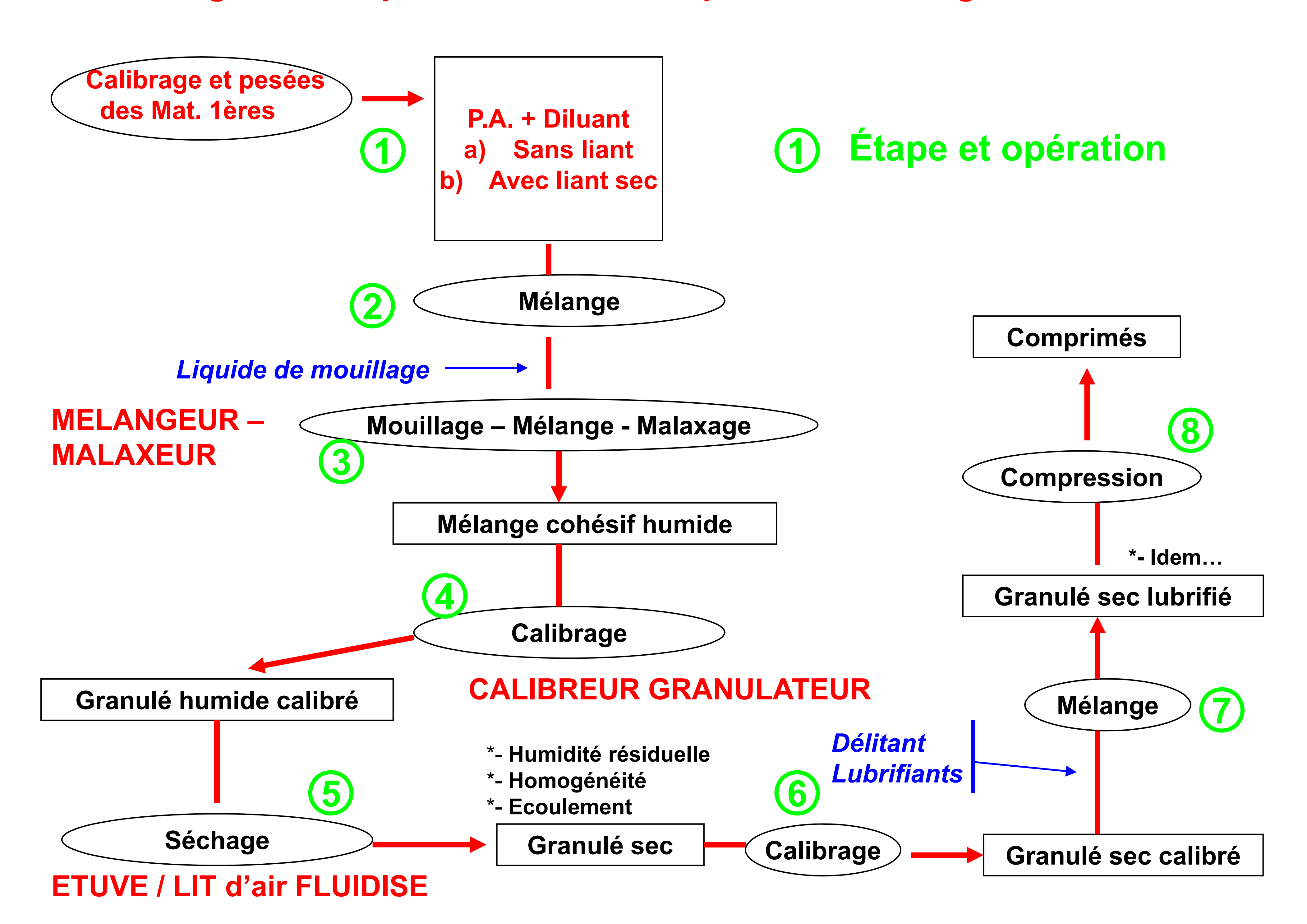
- Optimisation de la concentration et de la viscosité de la solution
- Optimisation de la quantité optimale du liquide de mouillage permettant d'obtenir une ***'masse cohésive***', en évitant le ***'sur-mouillage'***

Méthode ⇨ comprimés présentant les meilleures caractéristiques:
Bonne dureté – Faible friabilité – bel aspect macroscopique

Cependant :

- **méthode de fabrication la plus longue,** nombreuses étapes
- A **proscrire** pour les **P.A. hydrolysables, sensibles à la chaleur**

Schéma général séquentiel : fabrication par méthode de granulation humide



Quelques exemples d'excipients entrant dans la composition de comprimés (liste non exhaustive)

Diluant	Liant	Délitant	Lubrifiant
Lactose	Amidon *(empois)*	Amidon	Talc
Cellulose microcristalline	Amidon prégélatinisé	Croscarmellose sodique	Stéarate de magnésium
Glucose	Polyvinylpyrrolidone	Glycolate d'amidon sodique	Acide stéarique
Saccharose	Hydroxypropylméthyl cellulose	Acide alginique	Silice colloïdale anhydre
Amidon	Méthylcellulose	Polyvinylpyrrolidone	Macrogol 6000
Phosphate dicalcique	Saccharose *(sirop)*	Alginate de sodium	Stéaryl fumarate de sodium
Carbonate de sodium	Gomme d'acacia	Crospovidone	Benzoate de sodium

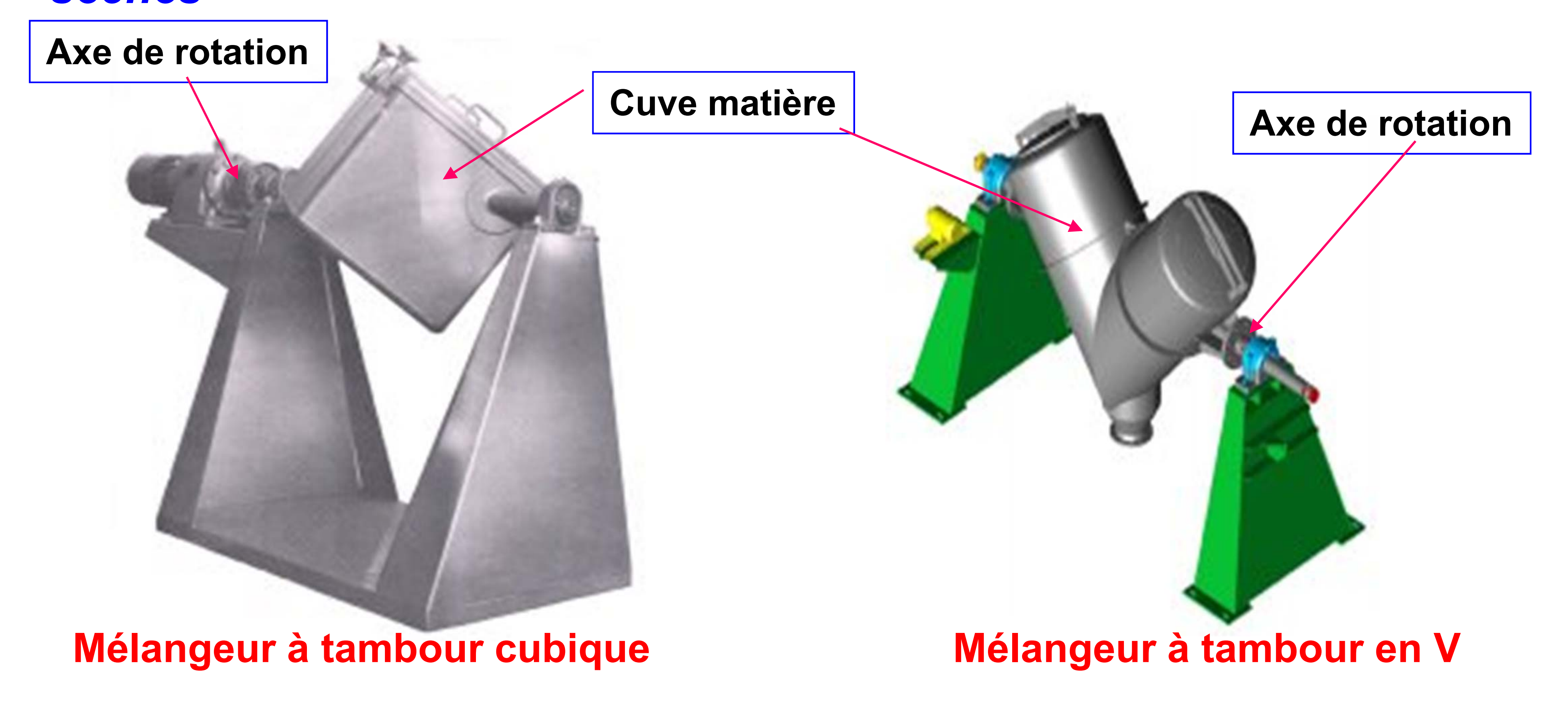
Les principaux appareillages utilisés au cours de la granulation et de la compression

♦ Les mélangeurs : Deux catégories

■ Mélangeurs à tambour ou mélangeurs à cuve mobile

La cuve matière (qui contient les poudres à mélanger) **est mobile autour d'un axe.** La rotation permet le mélange. Les cuves peuvent avoir des géométries différentes.

→ ***Les mélangeurs à tambour sont destinés aux mélanges de poudres sèches***



Mélangeur à tambour cubique

Mélangeur à tambour en V

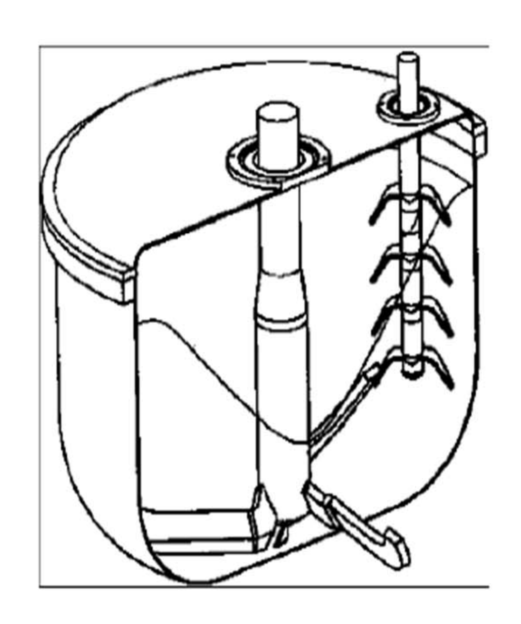
Mélangeurs - malaxeurs

- La **cuve matière est fixe.** Des **éléments mobiles**, disposés dans la cuve sont mis en mouvement pour mélanger le contenu de la cuve.
Les géométries des cuves et les éléments mobiles sont très variés.

- Les mélangeurs-malaxeurs sont **très puissants**, ils permettent de **mélanger les poudres sèches** mais également **les poudres humidifiées**. Ils sont utilisés dans l'étape de mouillage de la granulation humide.

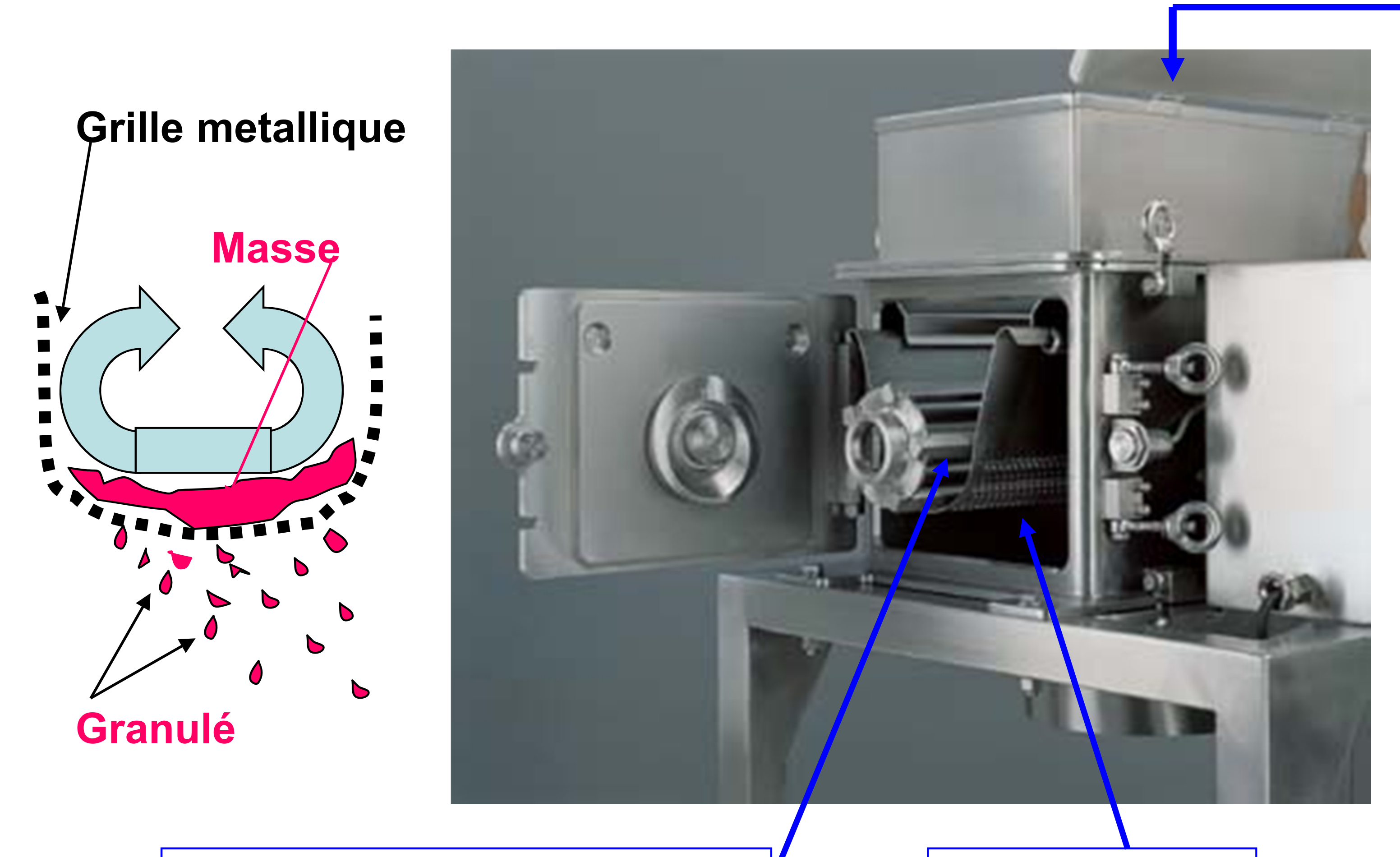






♦ Les granulateurs - calibreurs

- Le masse humide ou séchée est placée au- dessus de la grille (ou toile) métallique fixée sur granulateur-calibreur.
- L'élément mobile (rotor) presse le granulé et le force au travers de la grille.
- La granulométrie obtenue est fonction du diamètre de la grille.



Cuve de réception de la masse à **calibrer**

Granulateur alternatif

Elément métallique (cylindrique) mobile qui presse la masse

Grille métallique

♦ Les sécheurs : deux dispositifs de séchage

Etuve ventilée

- Armoires ou de chambres que l'on porte à température élevée, dans lesquelles on dispose des grands plateaux du granulé à sécher.

- Temps de séchage en étuve long: plusieurs heures…

- Mode de séchage est **'non traumatisant':** le granulé repose sur les plateaux il n'est pas secoué…



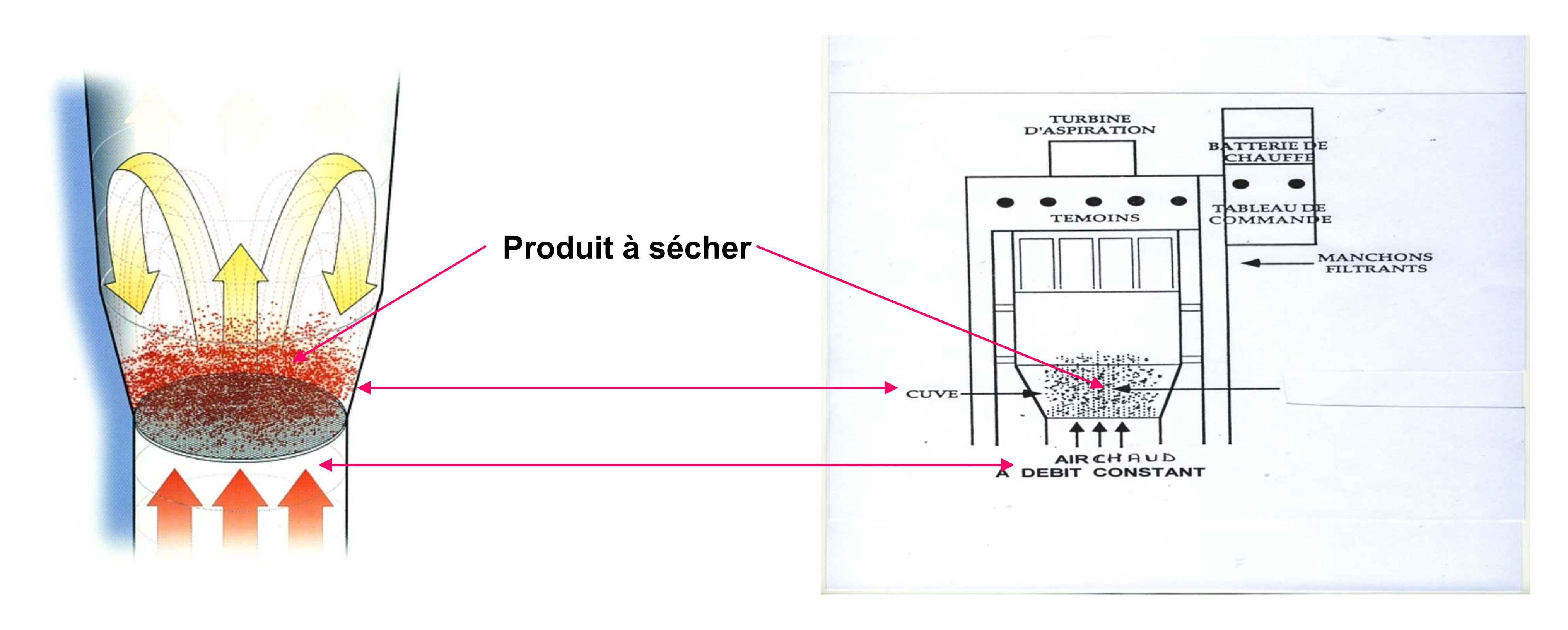
Lit d'Air Fluidisé :

- Granulé humide est placé dans une cuve traversée de bas en haut par un courant d'air chaud.

- Le granulé est maintenu en 'sustentation' dans l'air pendant qu'il sèche.

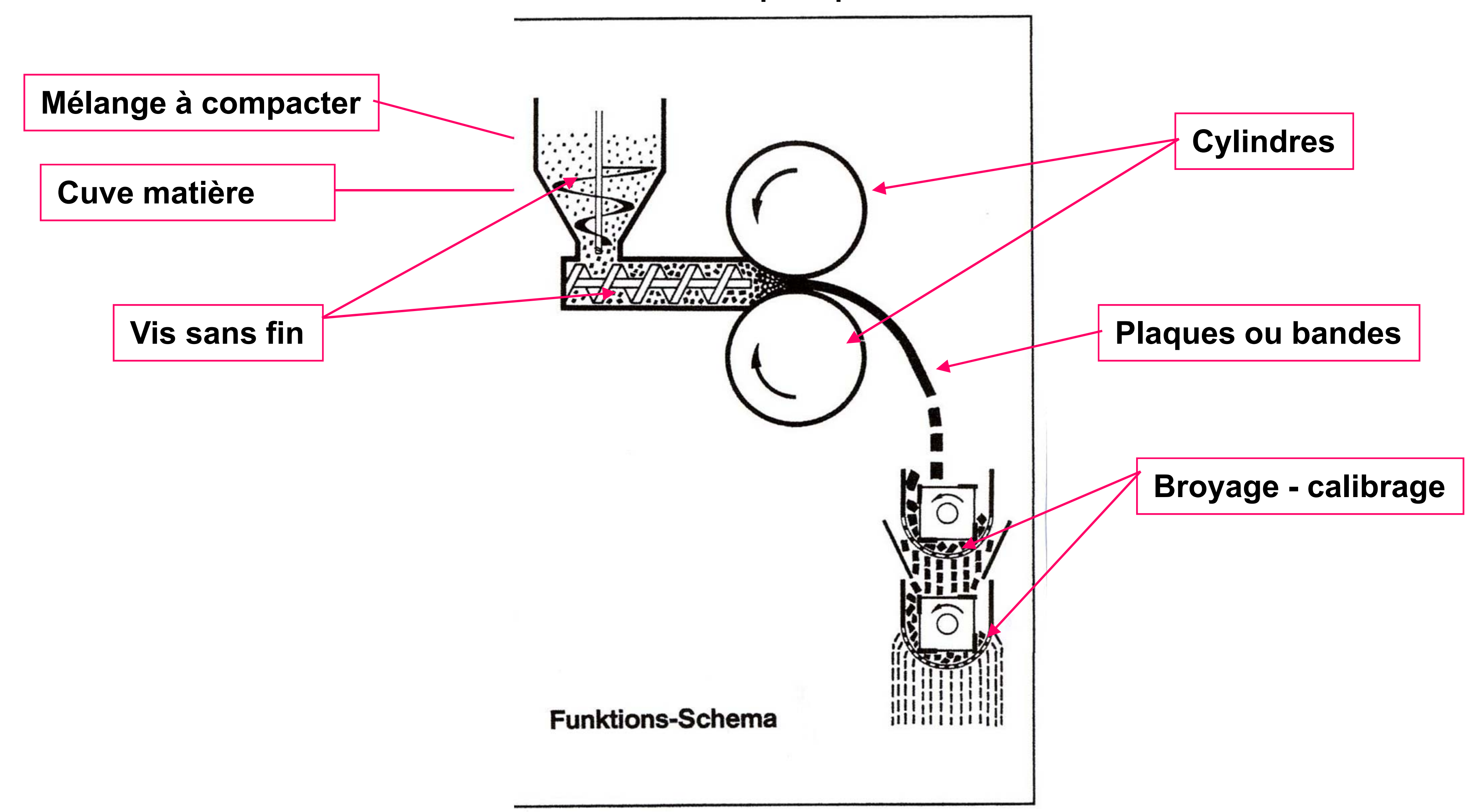
- Temps de séchage court : environ 1 H

- Méthode est 'traumatisante' pour le granulé : stress mécanique



♦ Le compacteur

- Il est composé d'une trémie munie d'une vis sans fin qui pousse la poudre vers les deux cylindres tournant en sens inverses et entre lesquels la poudre est transformée en 'plaques'.
- Les plaques passent ensuite dans une série broyeurs-calibreurs pour être transformées en granulé calibré.
- Les rendements de fabrication des plaques sont élevés.



♦ Machine à comprimer : deux catégories de machines

- **Machines à comprimer alternative**
- **Machine à comprimer rotative**

• Principe général: remplir une chambre de compression, encore appelée matrice, avec de la poudre ou avec le granulé.

• Un piston vient ensuite comprimer le contenu de la matrice pour donner un comprimé.

➢ Réglages des machines : deux réglages sont effectués:

- **Le réglage de la masse des comprimés:** il s'agit d'un réglage volumique en augmentant ou en diminuant le volume de la chambre de compression

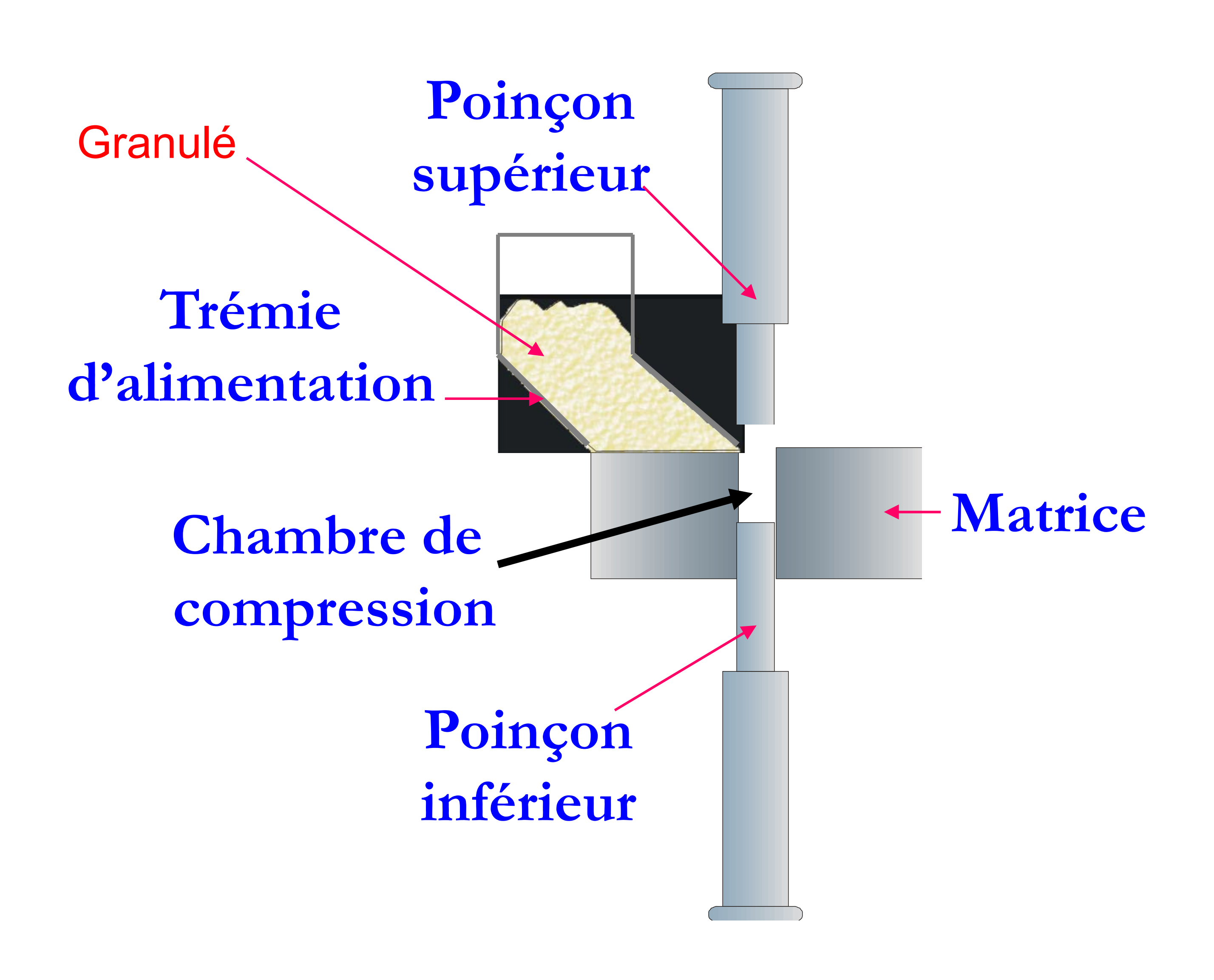
- **Le réglage de la dureté du comprimé :** la dureté est augmentée grâce au parcours plus important du piston supérieur dans la chambre de compression.

■ Machine à comprimer alternative

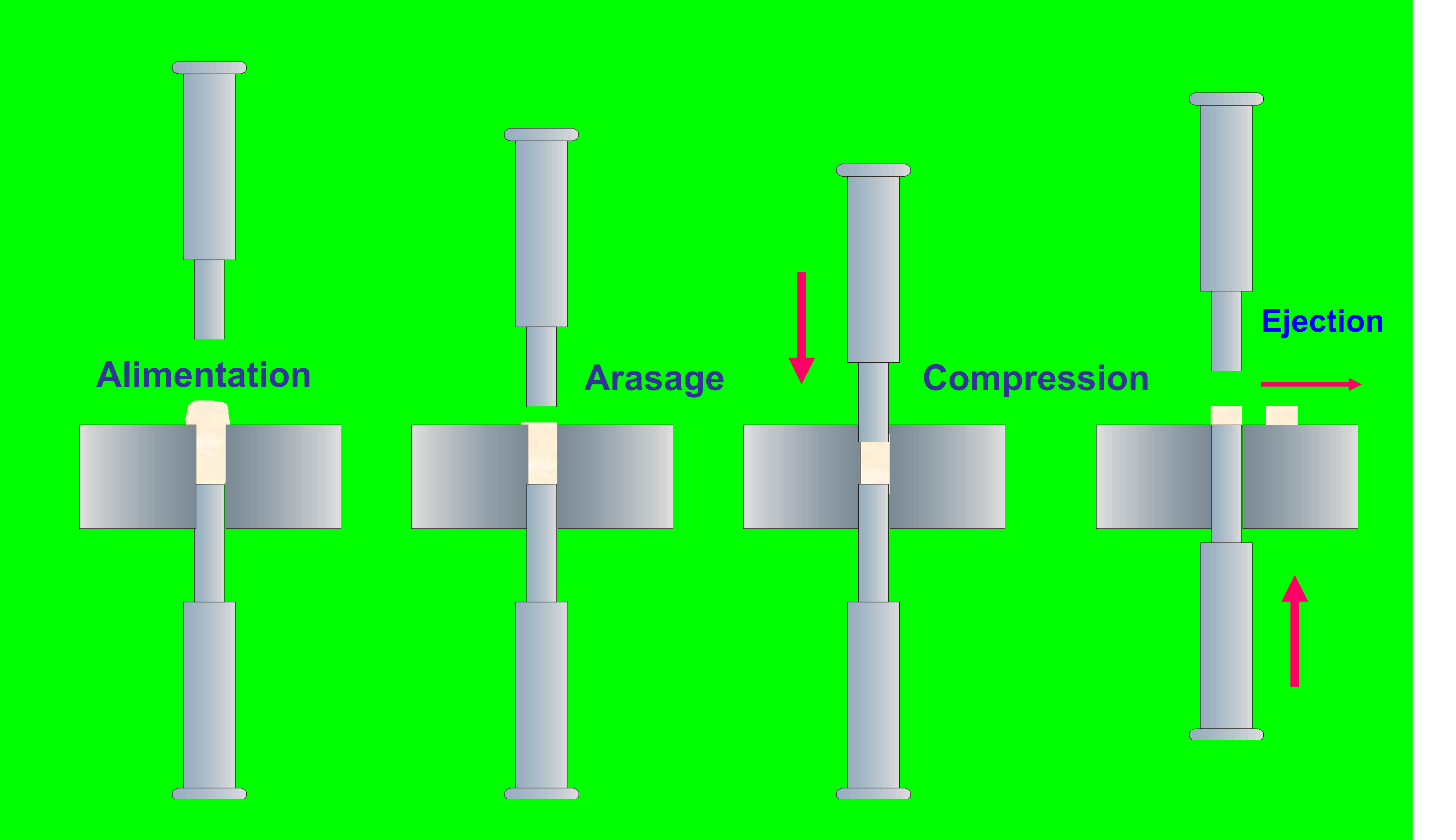


Zone de compression

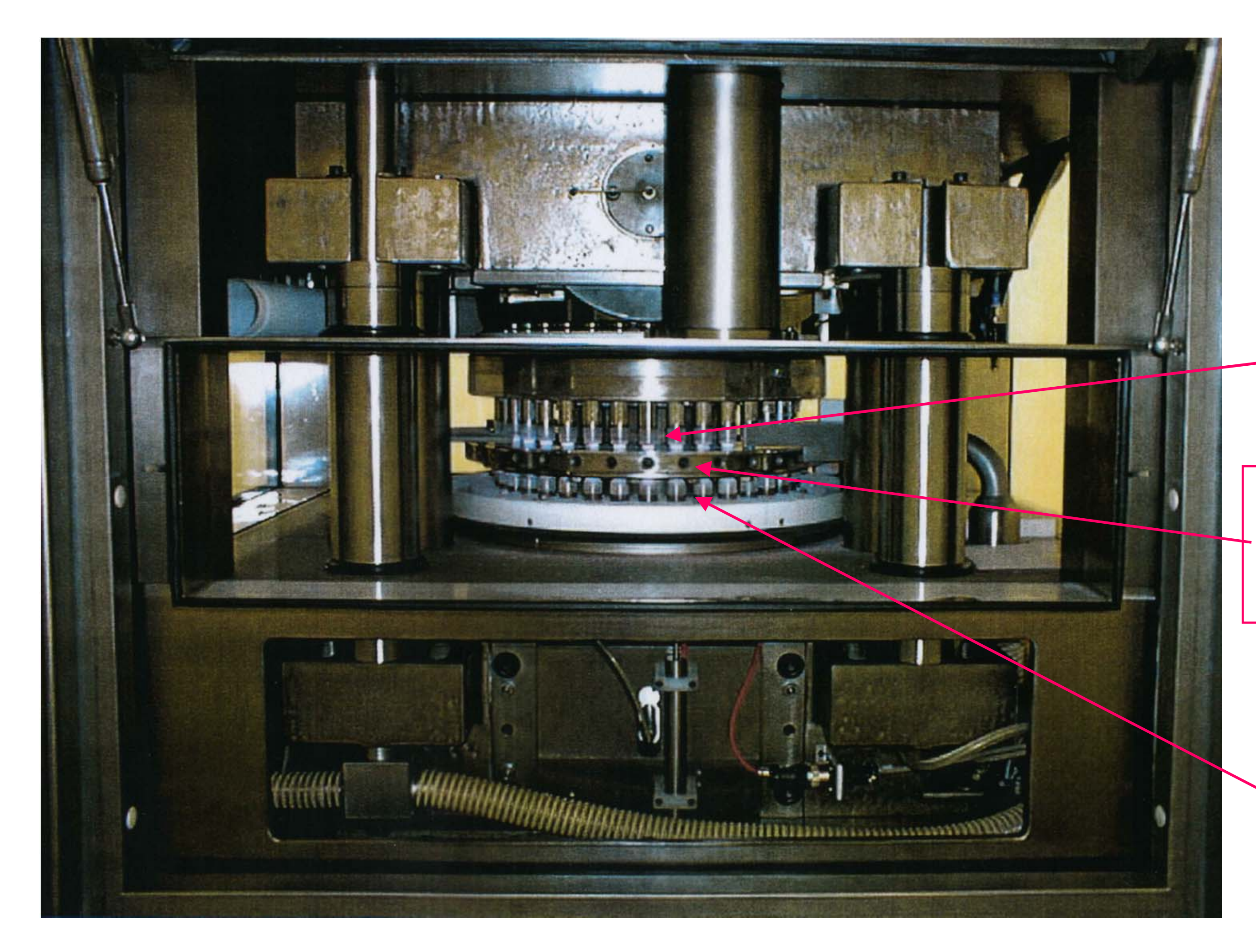
Machine à comprimer alternative : parties utiles



Cycle de compression sur machine alternative



Machine à comprimer rotative



Poinçons supérieurs

Plateau de compression circulaire comportant plusieurs matrices

Poinçons inférieurs

→ Rendements de fabrication très nettement supérieur à une machine à comprimer alternative.

1.3.2 FORMES ORALES LIQUIDES

Généralités

- Formes pharmaceutiques très répandues *(après les formes solides)*

- Les principales présentations sont :

- Les solutions buvables et les potions, les ampoules de solutions buvables
- Les sirops
- Les dispersions buvables : suspensions buvables - émulsions buvables

- Avantage particulier des formes orales liquides : le **P.A. est en solution**, à **l'état moléculaire** et donc **directement disponible à l'absorption.**

- Formulations délicates : maîtriser la **stabilité du P.A**. en solution : ***stabilité physico-chimique***, ***contamination microbienne.***

- Choix des **solvants limités** : **dénués de toxicité**, **bien tolérés**: *Eau purifiée – Ethanol – Glycérol – polyols - Propylène glycol – Macrogols de faibles masses moléculaires.*

- Introduire un **dispositif adéquat de marquage CE** pour la prise du médicament.



Les solutions buvables et les potions

- Les P.A. sont totalement dissous le ou le mélange de solvants utilisés.

- Si mélange de solvants, il est préférable que l'eau purifiée soit majoritaire

- Préparations pouvant contenir plusieurs principes actifs

Améliorer sur l'aspect organoleptique et acceptabilité grâce à l'addition :

- des édulcorants : *ex.* saccharose, saccharinate de sodium…
- des aromatisants : *ex.* essence de menthe, arôme de fraise…

- Préparations sans conservateurs: ***ce qui entraine :***
  - Préparations de durée de conservation très courte.
  - Applications limitées aux «Préparations Magistrales» à l'Officine.
  - Volumes de préparation délivrés au patient $\leq$ 150 ml.
  - Ne pas les utiliser au-delà de une semaine après leur préparation.

- Composition générale d'une potion

- Un ou plusieurs principes actifs
- Solvant : eau purifiée ou eau aromatique :*ex*. Eau distillée de fleur d'oranger
- Un édulcorant : saccharose, sorbitol (pour les malades diabétiques)
- Un aromatisant : essence de menthe, de citron, de mandarine…

Les ampoules de solutions buvables

- Ampoules en verre contenant une dose unitaire du médicament:
- Bonne conservation du médicament (ouverture unique)
- Possibilité d'utiliser un verre coloré (brun) pour les P.A. photosensibles
- Bon respect de la posologie, ingestion de la totalité de l'ampoule en 1 prise

- Les P.A. des ampoules buvables sont généralement fragiles, sensibles à l'oxydation, et à la lumière. *ex.* les vitamines: ***Ce qui entraine:***
- Nécessité d'éliminer O_2 par *'inertage d'azote'* avant de sceller les ampoules
- Addition d'un antioxydant : *ex* : ascorbate de sodium…

Fabrication dans un environnement aseptique pour éviter la contamination bactérienne. Si nécessaire et si P.A. stable : stériliser à l'autoclave…,

- Composition générale des ampoules de solutions buvables en plus des P.A.
  - Solvant : eau purifiée en général
  - Edulcorant (en quantité faible) et aromatisant
  - Antioxydant

- Inconvénient des ampoules pour solutions buvables:

Coût du conditionnement primaire - débris du verre lors d'une ouverture brutale

Les sirops

Préparations aqueuses sucrées de consistance visqueuse.

- Excipient sucré = saccharose, glucose, le fructose ou les polyols comme *xylitol, sorbitol*

- Saccharose permet d'obtenir un sirop de bonne viscosité (d = 1, 32), pour

- Pour les polyols, rajouter un épaississant pour atteindre une viscosité = 1,32.

● Modes de préparation du sirop simple sans principe actif : deux procédés

- *à froid* : sucre (saccharose 180 g) + eau froide (100g) : → d : 1.32

- *à chaud* : sucre (saccharose 180 g) + eau à ébullition (100 g) : la température du mélange atteint 105 °C, d = 1.26, après refroidissement d = 1.32

***N.B.* la densité 1.32 = norme de la Pharmacopée. A cette densité, la quantité de saccharose présente dans le sirop permet :**

- **d'avoir une bonne viscosité**
- **d'obtenir un sirop stable (pas de cristallisation du saccharose…)**
- **à cette concentration, peu de contamination microbienne**

• **Préparation des sirops médicamenteux**
- Mélange des principes actifs avec le sirop préalablement préparé…
- Préparer une solution aqueuse du P.A. et y dissoudre le sucre

• Généralement les sirops sont filtrés sur des filtres clarifiants afin d'éliminer toutes les particules en suspension. On obtient un sirop clair.

• Sirop = milieu peu propice à la croissance microbienne
Cependant : rajout habituel des conservateurs antimicrobiens :
***ex**. parahydroxybenzoate de méthyle, propyle…, éthanol*

• Certains sirops peuvent être additionnés d'aromatisants…

• Application des sirops

- Excipients pour nombreuses spécialités pharmaceutiques
- Base excipiendaire pour les préparations magistrales
- Excipients appréciés pour la médication infantile

Précautions:
Comme tout médicament , stocker hors de la portée des enfants
Pour les personnes diabétiques : attention au saccharose…

⬢ Les suspensions buvables

Système à **2 phases** constitué par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles:

- La phase liquide est dite : continue ou dispersante
- La phase solide est dite: discontinue, dispersée

Pourquoi préparer une suspension plutôt qu'une solution ?

- Le principe actif est insoluble dans l'eau,

- Le P.A. a une saveur très désagréable, saveur plus intense si ce P.A. est en solution

- Le P.A. ne doit pas être absorbé, mais agir dans la lumière intestinale : action locale

• Caractéristiques physiques d'une suspension = ***préparation instable*** car le ***P.A. en suspension à tendance à sédimenter…***

- Fabriquer une suspension revient donc à :
  - Maîtriser la sédimentation qui est inéluctable
  - Assurer la remise en suspension homogène par simple agitation

Comment y parvenir ?

En évitant que les particules en suspension sédimentent trop rapidement et forme au fond du récipient 'un gâteau trop compact'
(voir la loi de STOKES à voir plus loin…)

- **Diminuer la taille des particules** du P.A. (par broyage ou par micronisation)

- Augmenter la viscosité de la phase continue par addition ***d'agent viscosant*** au solvant afin de **freiner**, **ralentir** et **contrôler** la sédimentation

- Additionner des ***stabilisants (tensioactifs)*** pour éviter que les particules en solution ne s'agglomèrent, grossissent et sédimentent rapidement.

- Composition qualitative générale d'une suspension buvable:

- **Principe(s) actif(s)** : *broyé(s) ou micronisé(s) : diamètre : 10-20 nm*
- **Agent viscosant**: gommes, carboxyméthyl cellulose, hydroxypropylméthylcellulose, alginates, acide polyacrylique…
- **Tensioactif non ionique:** Polysorbate 80
- **Conservateur antimicrobien**: parahydroxy benzoate de propyle ou de méthyle
- **Edulcorant et ou aromatisant**
- **Solvant:** Eau purifiée, propylène glycol, glycérine…

- Conseil et précaution d'emploie à rappeler systématiquement:

→ ***Agiter avant emploi***…

- **Applications:** - Spécialités d'antibiotiques et de sulfamides
  - Spécialités de pansements gastriques
  - Spécialités d'antiseptiques de la lumière intestinale

⬢ Les émulsions buvables

Il s’agit généralement d’**émulsions Lipophiles/Hydrophiles** ou encore Huile dans Eau: le **P.A.** qui est une huile est dispersée dans l’eau ***L’eau et l’huile n’étant pas miscibles: ⇨ la dispersion est stabilisée par addition d’un tensioactif.***

Le tensioactif, molécule amphiphile *(voir détails au prochain chapitre)* a pour rôle de **stabiliser l’interface entre les gouttelettes d’huiles et l’eau.**

- Dans ce type de préparation :
  - les gouttelettes d’huile constituent la phase dispersée : leur taille est en moyenne de plusieurs dizaines de ***µm…***
  - l’eau est la phase dispersante….

- L’addition **d’agents viscosants** pour stabilisation et d’**aromatisants** est envisageable

→ ***exemples bien connus est*** d’émulsions d’huile de foie de morue, ou d’huile de ricin…

N.B. les émulsions seront étudiées en détail dans le chapitre formes semi-solides…

⬢ Les gouttes buvables

Forme liquide proposée pour certains P.A. présentant généralement une puissante activité à faible dose.
Afin d'assurer une prise juste du médicament, ***un dispositif de 'Compte-gouttes calibré'*** est associé au conditionnement.

Ex. Solution buvable en gouttes de digoxine à 5 µg (0.05 mg)/ 0.1 ml pour usage pédiatrique

• Compositions qualitatives des gouttes buvables :

- Principe actif + Eau purifiée + glycérol

- Principe actif + Eau + Ethanol + glycérol

→ Possibilité d'additionner:
- un conservateur antimicrobien
- un édulcorant
- un aromatisant

Mode d'emploi: diluer les gouttes dans une boisson (eau potable…).

⬢ Les capsules molles

• Forme galénique dont l'enveloppe ou ***paroi épaisse*** est constituée de :

- Gélatine : *(100 parties environ, à titre indicatif)*
- Glycérine : *(50 parties environ, à titre indicatif)*
- Eau : *(125 parties environ, à titre indicatif)*
- Opacifiant : *ex.* oxyde de titane
- Conservateur antimicrobien: ex. p-hydroxybenzoate de CH_3 ou de propyle
- Colorant

N.B.: La glycérine a pour rôle de donner une souplesse à la capsule molle. Cette forme qui est plutôt dure ou souple est classée ici du fait qu'on y incorporer un actif liquide.

• Au cours de la fabrication par le procédé ***'injection et soudure simultanées',*** les principes actifs liquides sont injectés directement dans la capsule avant sa soudure.

- Les parois épaisses de la capsule molle protègent les P.A. liquides de l'oxydation ou de la photolyse
- Les caractères organoleptiques désagréables sont également masqués

Les capsules molles sont administrées telle quelles sans les ouvrir.

1.4 Administration rectale des médicaments

• Activités souhaitées

- **Action locale : lavements, traitement des hémorroïdes…**
- **Systémique : recherche d'une action loin du site d'administration**

• Avantages de la voie rectale

- **Eviter vomissements…**
- **Eviter les caractères organoleptiques désagréables…**
- **Compatibles avec les P.A. fragiles : hydrolyse, action des enzymes**
- **Alternative pour les P.A. possédant un 1er effet de passage hépatique important**
- **Traitement adapté aux enfants peu coopérants et aux patients inconscients**

• Inconvénients

- **Traitement ambulatoire délicat…**
- **Irritation de la muqueuse en cas de traitement prolongé**
- **Absorption incomplète de P.A :** ***il subsiste la possibilité d'un effet de 1er passage***

• Formes galéniques utilisées

- Les lavements (présentations anciennes…)

- Les suppositoires (formes plus répandues que les lavements…)



Les suppositoires

Deux mécanismes de libération du P.A.

- Suppositoires libérant le P.A. par fusion (à 37 °C) de l'excipient dans l'ampoule rectale

- Suppositoires libérant le P.A. par dissolution de l'excipient dans l'ampoule rectale

- Exemples d'excipients fusibles : Les glycérides semi synthétiques

- Exemples d'excipients hydrosolubles : les Macrogols solides

CONCLUSION SUR LES FORMES GALENIQUES DESTINEES A L'ADMINISTRATION ENTERALE

Ce cours est à considérer comme une initiation à la pharmacie galénique des formes pharmaceutiques entérales.

Certains points ne sont pas étudiés en détail, car ils seront repris dans des enseignements tout au long du cursus des études.











www.medatice-grenoble.fr

Mentions légales

Ce document a été réalisé par la Cellule TICE de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble
(Université Joseph Fourier – Grenoble 1)